

PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



8

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS (PCT)

<p>(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : A61K 7/48, 7/42, 7/16 A61K 7/06</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Numéro de publication internationale: WO 93/24106 (43) Date de publication internationale: 9 décembre 1993 (09.12.93)</p>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR92/00475 (22) Date de dépôt international: 27 mai 1992 (27.05.92) (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement) : COTTERET, Jean [FR/FR]; 15, allée des Meuniers, F-78480 Verneuil-sur-Seine (FR). DUBIEF, Claude [FR/FR]; 9, rue Edmond-Rostand, F-78150 Le Chesnay (FR). FORESTIER, Serge [FR/FR]; 16, allée Ferdinand-Buisson, F-77410 Claye-Souilly (FR). (74) Mandataire: PEUSCET, Jacques; Cabinet Peuscet, 68, rue d'Hauteville, F-75010 Paris (FR).</p>		<p>(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LU, MC, NL, SE).  Publiée Avec rapport de recherche internationale.</p>
<p>(54) Title: COMPOSITION COMPRISING A PROANTHOCYANIDIN OLIGOMER ENCAPSULATED IN A LIPO-SOME (54) Titre: COMPOSITION COMPRENANT UN OLIGOMERE PROANTHOCYANIDINIQUE ENCAPSULE DANS UN LIPOSOME (57) Abstract Cosmetic or pharmaceutic composition for protecting a person's mucosa, skin or hair from the oxidizing effect of free radicals. Said composition is formed from a vesicle aqueous dispersion, the lipidic membrane consisting of at least one ionic and/or non-ionic amphiphilic lipid. The membrane encapsulates an aqueous phase which contains at least one proanthocyanidin oligomer. Encapsulation of the oligomer reduces tissue staining and improves the active agent's stability. (57) Abrégé L'invention concerne une composition cosmétique ou pharmaceutique pour protéger les muqueuses, la peau ou les cheveux d'un sujet humain contre les radicaux libres impliqués dans des phénomènes d'oxydation. Cette composition est formée d'une dispersion aqueuse de vésicules, dont la membrane lipidique est constituée d'au moins un lipide amphiphile ionique et/ou non-ionique. La membrane encapsule une phase aqueuse qui renferme au moins un oligomère proanthocyanidinique. L'encapsulation de l'oligomère réduit le tâchage des tissus et améliore la stabilité de l'agent actif.</p>		

# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	GN	Guinée	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	PL	Pologne
BJ	Bénin	IE	Irlande	PT	Portugal
BR	Brésil	IT	Italie	RO	Roumanie
CA	Canada	JP	Japon	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KR	République de Corée	SE	Suède
CH	Suisse	KZ	Kazakhstan	SK	République slovaque
CI	Côte d'Ivoire	LI	Liechtenstein	SN	Sénégal
CM	Cameroun	LK	Sri Lanka	SU	Union soviétique
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	MC	Monaco	TG	Togo
DE	Allemagne	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DK	Danemark	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
ES	Espagne	MN	Mongolie	VN	Viet Nam
FI	Finlande				

composition comprenant un oligomère proanthocyanidinique encapsulé dans un liposome

5 La présente invention concerne une composition cosmétique ou pharmaceutique comprenant un oligomère proanthocyanidinique visant à la protection des muqueuses, de l'épiderme humain et des cheveux contre les radicaux libres impliqués dans des phénomènes d'oxydation ; elle concerne aussi un procédé de  
10 protection correspondant.

Le rayonnement solaire, la chaleur, la pollution atmosphérique et, notamment, les fumées et le tabac sont connus pour entraîner la formation de radicaux libres. Ces radicaux libres amorcent des réactions de dégradation des lipides, protéines, acides nucléiques,  
15 qui sont présents, notamment, dans la peau, les muqueuses et les cheveux. Il est donc apparu particulièrement important de protéger la peau, les muqueuses et les cheveux contre ces radicaux libres et ce, d'autant plus que les compositions cosmétiques de type classique comportent très souvent des constituants sensibles aux radicaux libres et, notamment, des lipides.  
20

On a déjà indiqué, notamment dans "J.MASQUELIER, Parfums, Cosmétiques et Aromes n° 95 (1990), pages 89-97", que les oligomères procyanidoliques (OPC) sont des agents à forte activité anti-radicaux libres, utiles pour des usages médicamenteux et cosmétiques.  
25 A cet égard, le brevet EP-A-301 975 décrit des compositions destinées au traitement des maladies parodontales contenant un oligomère procyanidolique. Cette activité antioxydante a également été décrite pour des dérivés substitués proanthocyanidiniques dans le brevet US-A-4 797 421, qui propose aussi l'utilisation desdits dérivés en cosmétique.  
30 Dans cet état de la technique, il est indiqué que l'on préfère les oligomères, qui sont des di-, tri- ou tétra-mères. L'intérêt de ces oligomères antioxydants provient notamment du fait qu'ils sont extraits de diverses plantes et ne sont pas toxiques contrairement aux antioxydants de synthèse, tels que le butyl hydroxytoluène ou le butyl  
35 hydroxyanisole. Les procédés d'extraction correspondants ont

notamment été décrits dans FR-A-2 643 073 ou indiqués par référence dans US-A-4 797 421 précité.

On a malheureusement constaté que l'application de compositions contenant un oligomère procyanidolique ou  
5 proanthocyanidinique présente l'inconvénient de tacher les tissus vivants, les dents ou les vêtements en contact avec la peau traitée par de telles compositions.

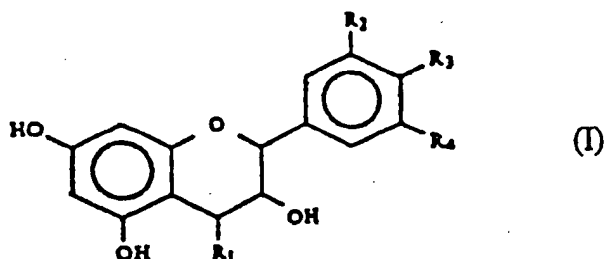
On sait, par ailleurs, que certains lipides amphiphiles possèdent la propriété de former des phases mésomorphes, dont l'état  
10 d'organisation est intermédiaire entre l'état cristallin et l'état liquide et que, parmi eux, certains sont susceptibles de gonfler en présence d'une solution aqueuse pour former une phase lamellaire puis, après agitation, former des vésicules ou sphérules dispersées dans une phase aqueuse. Ces vésicules sont formées par des feuilletts sensiblement  
15 concentriques constitués d'une ou plusieurs couches multimoléculaires, de préférence bimoléculaires, encapsulant une phase aqueuse et constituant une membrane lipidique.

Les vésicules susmentionnées peuvent être préparées par de nombreux procédés. Selon un premier procédé, qui est par exemple  
20 décrit par BANGHAM et autres. (J. Mol. Bio., 13, 1965, pages 238 à 262), on dissout la phase lipidique dans un solvant volatil, on forme un film mince de phase lipidique sur les parois d'un flacon par évaporation du solvant, on introduit la phase à encapsuler sur le film lipidique et on agite le mélange mécaniquement jusqu'à obtention de la dispersion de  
25 vésicules à la taille désirée ; on obtient ainsi une dispersion aqueuse de vésicules encapsulant une phase aqueuse, la phase aqueuse encapsulée et la phase aqueuse de dispersion étant identiques. Selon un second procédé, décrit par exemple dans FR-A-2 315 991, on prépare la phase lipidique par mélange du (des) lipide(s) amphiphile(s) et des éventuels  
30 additifs, à une température où le mélange est fondu, si le mélange n'est pas liquide à température ambiante ; on forme une phase lamellaire, par introduction de la phase aqueuse à encapsuler ; puis on disperse la phase lamellaire sous forme de vésicules, à l'aide d'un ultra-disperseur, d'un homogénéiseur ou d'ultrasons, dans une phase aqueuse de  
35 dispersion ; dans une variante de ce procédé, la formation de la phase lamellaire ne constitue pas un stade séparé du procédé. Les vésicules

obtenues par ces deux procédés sont généralement de type "multifeuillets". Pour obtenir des vésicules de type "monofeuillet", on peut utiliser un procédé, qui consiste à solubiliser le mélange lipidique par l'octyl glucoside et à former les vésicules selon l'enseignement de  
5 FR-A-2 543 018. Cette énumération de procédés n'est aucunement limitative et l'invention ci-après définie est applicable quelque soit le procédé de fabrication des vésicules.

Selon la présente invention, on a trouvé que la formulation d'oligomères proanthocyanidiniques dans des vésicules de lipides  
10 amphiphiles permettait de diminuer le tâchage des tissus vivants, des dents ou des vêtements en contact avec la peau traitée, tout en maintenant au moins au même niveau l'activité anti-radicaux libres de l'agent actif. De plus, on observe une meilleure stabilité de l'agent actif lorsqu'il est inclus dans des vésicules de lipides amphiphiles, ce qui  
15 permet une meilleure conservation dans le temps des compositions vis-à-vis de la peroxydation des lipides ainsi qu'une meilleure conservation dans le temps des propriétés anti-radicaux libres des oligomères proanthocyanidiniques encapsulés dans les vésicules.

La présente invention a donc pour objet une composition  
20 cosmétique ou pharmaceutique pour protéger les muqueuses, la peau ou les cheveux d'un sujet humain contre les radicaux libres impliqués dans des phénomènes d'oxydation, ladite composition renfermant au moins un oligomère proanthocyanidinique formé d'au moins un dimère, trimère ou tétramère ayant un motif élémentaire correspondant à la  
25 formule :



formule dans laquelle R<sub>1</sub> est l'hydrogène ou un groupe hydroxyle et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe méthoxy, ladite composition étant caractérisée par le fait qu'elle  
30 est formée d'une dispersion aqueuse de vésicules constitués par une

membrane de phase lipidique, qui encapsule une phase aqueuse et comprend au moins un lipide amphiphile ionique et/ou au moins un lipide amphiphile non-ionique, la phase aqueuse encapsulée contenant au moins partiellement le(s) oligomère(s) proanthocyanidinique(s).

5 Il est à noter que les oligomères proanthocyanidiniques obtenus à partir des motifs élémentaires de formule (I) (di-, tri- ou tétra-mères) sont des composés ayant une excellente solubilité dans l'eau. Dans les compositions selon l'invention, on prévoit  
10 avantageusement que la majeure partie des oligomères se trouve dans la phase aqueuse encapsulée, le reste éventuel se trouvant dans la phase aqueuse de dispersion.

Selon l'invention, on préfère utiliser les oligomères, dont le motif élémentaire de formule (I) correspond au cas où R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un groupe  
15 hydroxyle.

A titre purement illustratif et non limitatif, on peut indiquer que les oligomères utilisés dans les compositions selon l'invention peuvent être extraits d'au moins un végétal choisi dans le groupe formé par :

- 20 - les feuilles de vigne rouge (produit vendu sous le nom commercial de "OPC PRECIPITES VIGNE ROUGE" par la société "ADF CHIMIE"),
- les pépins de raisin (produit vendu sous le nom commercial de "OPC DE RAISIN LYOPHILISES" par la société "ADF CHIMIE"),
- 25 - un mélange de feuilles de vigne rouge et de pépins de raisin (produit vendu sous le nom commercial de "OPC NEBULISES T 20 VIGNE ROUGE/RAISIN" par la société "ADF CHIMIE"),
- l'écorce de pin,
- un mélange écorce de pin et pépins de raisin (produit vendu  
30 sous le nom commercial de "BIOFLAVANES" par la société "DRT"),
- les bractées de tilleul (produit vendu sous le nom commercial de "OPC PRECIPITES TILLEUL" par la société "ADF CHIMIE"),
- les feuilles de noisetier,
- l'écorce de quinquina,
- 35 - les fleurs d'aubépine (produit vendu sous le nom commercial de "OPC PRECIPITES AUBEPINE" par la société "ADF CHIMIE"),

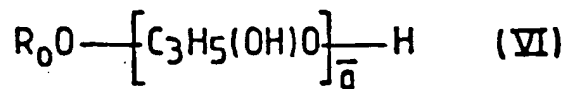
- la racine de rhubarbe.

Comme source d'oligomères pour les compositions selon l'invention, on peut aussi utiliser les produits définis dans la demande de brevet européen 348 781.

5 Selon l'invention, tous les lipides amphiphiles ioniques et/ou non-ioniques susceptibles de former des vésicules stables, seuls ou en mélange avec des additifs ayant pour fonction de diminuer la perméabilité des membranes des vésicules et d'améliorer leur stabilité, peuvent être utilisés pour constituer les membranes lipidiques des  
10 vésicules des compositions selon l'invention. La phase lipidique constitutive des membranes des vésicules de la composition selon l'invention peut donc comprendre, de façon connue, au moins un lipide choisi dans le groupe formé par :

A) les lipides non-ioniques ci-après définis :

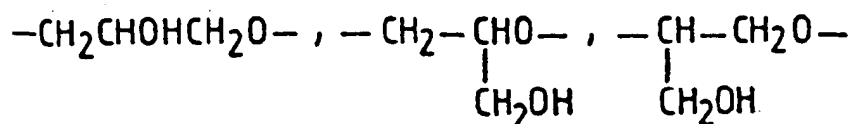
15 (1) les dérivés du glycérol, linéaires ou ramifiés, de formule



formule (VI) dans laquelle :

.  $-C_3H_5(OH)O-$

est représenté par les structures suivantes prises en mélange ou  
20 séparément :



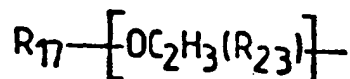
.  $\bar{q}$  est une valeur statistique moyenne comprise entre 1 et 6 ou bien  $\bar{q} = 1$  ou 2 et alors  $-C_3H_5(OH)O-$  est représenté par la structure  $-CH_2CHOH-CH_2O-$  ;

.  $R_0$  représente :

25 (a) une chaîne aliphatique, linéaire ou ramifiée saturée ou insaturée, contenant de 12 à 30 atomes de carbone ; ou des radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline ; ou les restes d'alpha-diols à longue chaîne ;

(b) un reste  $R_{21}CO$ , où  $R_{21}$  est un radical aliphatique, linéaire ou ramifié, en  $C_{11}-C_{29}$  ;

(c) un reste

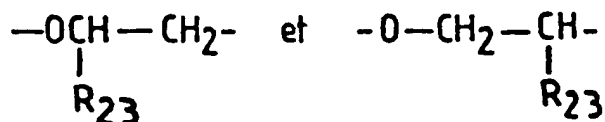


5 où :

.  $R_{17}$  peut prendre la signification (a) ou (b) donnée pour  $R_0$  ;

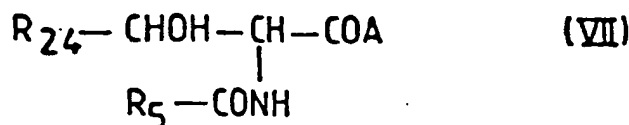


est représenté par les structures suivantes, prises en mélange ou  
10 séparément :



où  $R_{23}$  prend la signification (a) donnée pour  $R_0$  ;

- (2) les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, comportant deux chaînes grasses ;
- 15 (3) les diols à chaîne grasse ;
- (4) les alcools gras oxyéthylénés ou non, les stérols tels par exemple le cholestérol et les phytostérols oxyéthylénés ou non ;
- (5) les éthers et esters de polyols, oxyéthylénés ou non, l'enchaînement des oxydes d'éthylène pouvant être linéaire ou cyclique ;
- 20 (6) les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, les éthers et esters de mono ou polysaccharides et notamment les éthers et les esters de glucose ;
- (7) les hydroxyamides décrits dans le brevet français n° 2 588 256 et représentés par la formule :



25

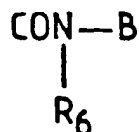
formule (VII) dans laquelle :

- $R_{24}$  désigne un radical alkyle ou alcényle en  $C_7-C_{21}$  ;
- $R_5$  désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en  $C_7-C_{31}$  ;



- COA désigne un groupement choisi parmi les deux groupements suivants :

. un reste



5 où :

. B est un radical alcoyle dérivé d'amines primaires ou secondaires, mono- ou polyhydroxylées ; et

. R<sub>6</sub> désigne un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou hydroxyéthyle ; et

10 . un reste -COOZ, où Z représente le reste d'un polyol en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

(8) les céramides naturels ou de synthèse ;

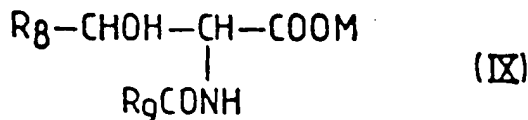
(9) les dihydroxyalkylamines, les amines grasses oxyéthylénées ;

B) les lipides amphiphiles ioniques ci-après définis :

(1) les lipides amphiphiles anioniques tels que :

15 . les phospholipides naturels, notamment la lécithine d'oeuf ou de soja, ou la sphingomyéline, les phospholipides modifiés par voie chimique ou enzymatique, notamment la lécithine hydrogénée, et les phospholipides de synthèse, notamment la dipalmitoylphosphatidylcholine ;

20 . des composés anioniques, tels que ceux décrits dans le brevet français n° 2 588 256 et représentés par la formule :



formule (IX) dans laquelle :

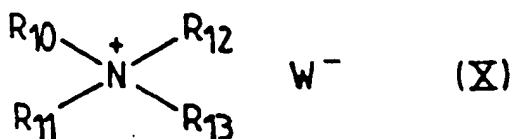
. R<sub>8</sub> représente un radical alkyle ou alcényle en C<sub>7</sub>-C<sub>21</sub>

25 . R<sub>9</sub> représente un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé en C<sub>7</sub>-C<sub>31</sub>, et

. M représente H, Na, K, NH<sub>4</sub> ou un ion ammonium substitué dérivé d'une amine ;

- (2) des composés anioniques, tels que les esters phosphoriques d'alcools gras, par exemple le dicétylphosphate et le dimyristylphosphate sous forme d'acides ou de sels alcalins ; l'acide heptylnonylbenzène sulfonique ; le sulfate de cholestérol  
 5 acide et ses sels alcalins et le phosphate de cholestérol acide et ses sels alcalins ; les lysolécithines ; les alkylsulfates, par exemple le cétyl sulfate de sodium ; les gangliosides ;
- (3) les lipides amphiphiles cationiques, tels que :

- les composés cationiques dérivés ammonium quaternaire répondant à  
 10 la formule :



- formule (X) dans laquelle R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub>, identiques ou différents, représentent des radicaux alkyle en C<sub>12</sub> - C<sub>20</sub> ; R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>, identiques ou différents, des radicaux alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ; et W  
 15 représente un anion.

- les amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaire, les esters d'aminoalcools à longue chaîne et leurs sels et dérivés ammonium quaternaire ;
- des lipides polymérisables, comme ceux décrits par Ringsdorf et  
 20 autres dans "Angewandte Chemie", vol 27, n°1, Janvier 1988, pages 129 et 137.

On peut ajouter à la phase lipidique constituant la membrane des vésicules, des additifs non-lipidiques tels que certains polymères comme, par exemple, les polypeptides et les protéines. Les  
 25 lipides amphiphiles utilisés représentent ensemble, de préférence de 1 à 95 %, plus particulièrement de 10 à 80 %, du poids total de la phase lipidique vésiculaire.

La dispersion aqueuse de la composition selon l'invention comporte une phase aqueuse de dispersion, qui peut être constituée par  
 30 de l'eau, ou un mélange d'eau et d'au moins un solvant miscible à

l'eau, tels que les alcools en C<sub>1</sub>-C<sub>7</sub> et les polyols d'alkyle en C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>. La phase aqueuse de dispersion peut également contenir des composés en solution, tels que des sucres, des sels organiques ou minéraux ou des polymères.

5 La concentration en phase lipidique totale dans la composition est comprise entre 0,01 % et 50 % en poids, de préférence entre 1 % et 20 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les vésicules dispersées ont des dimensions comprises entre 20 et 3000 nm, de préférence entre 20 et 500 nm.

10 La concentration totale en oligomère(s) proanthocyanidinique(s) dans la composition est comprise entre 0,01 et 2 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Selon un mode de réalisation particulier, la phase aqueuse de dispersion peut aussi contenir une dispersion de gouttelettes d'un  
15 liquide non-miscible à l'eau, que les vésicules stabilisent. Par conséquent, en présence de vésicules de lipides amphiphiles ioniques et/ou de lipides amphiphiles non-ioniques, il n'est pas nécessaire d'introduire un émulsionnant usuel tel que le monostéarate de glycérol. Les gouttelettes d'une telle dispersion ont généralement des tailles  
20 comprises entre 100 et 10 000 nm.

Le liquide non-miscible à l'eau, qui peut être présent sous forme de dispersion de gouttelettes dans la phase aqueuse de dispersion, peut notamment être :

- une huile animale ou végétale formée par des esters d'acide  
25 gras et de polyols, en particulier les triglycérides liquides, par exemple choisis dans le groupe formé par les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de courge, de pépins de raisin, de jojoba, de sésame, de noisette, les huiles de poisson, le tricaprocaprylate de glycérol, ou une huile végétale ou animale de formule R<sub>19</sub>COOR<sub>20</sub>, formule dans laquelle  
30 R<sub>19</sub> représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et R<sub>20</sub> représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, par exemple l'huile de Purcellin ;

- des huiles essentielles naturelles ou synthétiques telles que, par  
35 exemple, les huiles d'eucalyptus, de lavandin, de lavande, de vétiver, de litsea cubeba, de citron, de santal, de romarin, de camomille, de

sarriette, de noix de muscade, de cannelle, d'hysope, de carvi, d'orange, de géraniol et de cade ;

- des hydrocarbures, tels que l'hexadécane et l'huile de paraffine ;

5       - des carbures halogénés, notamment des fluorocarbures tels que des fluoroamines par exemple la perfluorotributylamine, des hydrocarbures fluorés, par exemple le perfluorodécahydronaphtalène, des fluoroesters et des fluoroéthers ;

10       - des silicones, par exemple les polysiloxanes, les polydiméthylsiloxanes et les fluorosilicones ;

- des esters d'acide minéral et d'un alcool ;

- des éthers et des polyéthers.

15       La composition selon l'invention peut se présenter sous forme de lotion, de lotion épaissie, de gel, de crème, de sérum, de lait, de pommade, de batonnet solide, de mousse ou de spray.

20       La composition selon l'invention peut, en outre, contenir au moins un adjuvant cosmétique choisi dans le groupe formé par les corps gras, les solvants organiques, les silicones, les épaississants, les adoucissants, les filtres solaires UV-A, UV-B ou à bande large, les agents autobronzants, les agents antimousse, les agents hydratants, les parfums, les conservateurs, les bactéricides, les agents antipelliculaires, les agents antichutes, les agents antioxydants, les agents  
25       antiséborrhéiques, les agents cicatrisants, les agents antimicrobiens, les tensioactifs, les charges, les séquestrants, les polymères anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères ou leurs mélanges, les  
propulseurs, les agents alcalinisants ou acidifiants, les colorants, les agents nacrants et les pigments d'oxyde métallique.

30       Lorsque la composition selon l'invention est utilisée pour la protection de l'épiderme humain contre les radicaux libres, elle peut efficacement se présenter sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une pommade, d'un gel, d'un batonnet solide ou d'une mousse aérosol.

35       Lorsque la composition selon l'invention est utilisée pour la protection des cheveux, elle peut se présenter sous forme de shampooing, de lotion, de gel, de composition à rincer, à appliquer avant ou après shampooing, avant ou après coloration ou décoloration, avant, pendant ou après permanente ou défrisage, de lotion ou gel

coiffant ou traitant, de lotion ou gel pour le brushing ou la mise en plis, de laque pour cheveux, de composition de permanente ou de défrisage, de coloration ou décoloration des cheveux.

Lorsque la composition selon l'invention est utilisée  
5 comme produit de maquillage des cils, des sourcils ou de la peau, tel que crème de traitement de l'épiderme, fond de teint, bâton de rouge à lèvres, fard à paupières, fard à joues, ligneur encore appelé "eye liner" ou mascara, elle peut se présenter sous forme pâteuse ou aqueuse.

Lorsque la composition selon l'invention est utilisée dans  
10 une application bucco-dentaire, elle peut comprendre au moins un adjuvant usuel pour les compositions à usage buccal, notamment choisi dans le groupe formé par des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants et des agents de polissage tels que la silice, des agents actifs comme des fluorures, et en particulier le  
15 fluorure de sodium, des agents antiplaque, des agents antitartre, et, éventuellement, des agents édulcorants, comme le saccharinate de sodium. La composition peut, notamment, se présenter sous forme de bain de bouche ou de dentifrice.

La présente invention a également pour objet un procédé  
20 de protection in vivo des muqueuses, de la peau ou des cheveux d'un sujet humain contre les radicaux libres impliqués dans des phénomènes d'oxydation, dans lesquels on applique sur le substrat à protéger au moins un oligomère proanthocyanidinique formé d'au moins un dimère, trimère ou tétramère ayant un motif élémentaire correspondant à la  
25 formule (I), caractérisé par le fait que le(s)dit(s) oligomère(s) est(sont) dissous dans une phase aqueuse encapsulée dans des vésicules délimitées par une membrane de phase lipidique constituée d'au moins un lipide amphiphile ionique et/ou d'au moins un lipide amphiphile non-ionique.

30 Pour la mise en oeuvre du procédé ci-dessus défini, les lipides préférés sont ceux qui ont été précédemment indiqués pour les compositions selon l'invention ; la mise en oeuvre du procédé s'effectue efficacement par application sur le substrat à protéger d'une composition selon l'invention telle que ci-dessus définie.

35 Pour mieux faire comprendre l'objet de l'invention, on va en décrire maintenant à titre d'exemples plusieurs modes de réalisation.

**EXEMPLE 1**

On réalise une crème de nuit utilisable pour les soins de la peau de visage. Cette crème a la formulation suivante :

- Alcool cétylique polyglycérolé (produit  
5 vendu sous le nom commercial  
"CHIMEXANE NL" par la société "CHIMEX") ..... 2,375 g
- Cholestérol ..... 2,375 g
- Stéaryl glutamate monosodique  
(vendu sous le nom commercial  
10 "ACYL GLUTAMATE HS 11" par la société  
"AJINOMOTO") ..... 0,250 g
- Oligomères procyanidoliques extraits  
des pépins de raisin (vendus sous le nom  
commercial "OPC DE RAISIN LYOPHILISES"  
15 par la société " ADF CHIMIE") ..... 1,00 g
- Conservateurs ..... 0,20 g
- Eau ..... qsp ..... 100 g

Cette crème est obtenue selon le processus suivant :

- On mélange les lipides à 95°C à l'état fondu. On met les  
20 oligomères procyanidoliques en solution dans 10 g d'eau. On porte  
cette solution aqueuse à 80°C. On mélange la phase aqueuse à la phase  
lipidique sous faible agitation à la spatule pour former une phase  
lamellaire. On ajoute alors le reste de l'eau pour constituer la phase de  
dispersion et on agite le mélange à l'ultra-disperseur "TURRAX" à une  
25 vitesse de rotation de 10 000 t/mn pendant 15 minutes. On ajoute enfin  
les conservateurs. On obtient une dispersion aqueuse de vésicules  
lipidiques ayant une taille de  $300 \pm 50$  nanomètres. Le produit se  
présente sous la forme d'une crème fluide.

- Cette crème est appliquée sur la peau du visage une fois  
30 par jour pendant un mois à raison de 1 g par application. Après cette  
période de traitement, on constate que la peau est plus souple et le teint  
plus clair qu'avant traitement.

**EXEMPLE 2**

- On utilise la crème de l'exemple 1 pour protéger des  
35 cheveux exposés au soleil de façon intensive.

Après un shampoing, on applique sur cheveux mouillés 7 g de crème par chevelure et on répartit bien la crème sur l'ensemble des cheveux. Cette application est effectuée sans rinçage ultérieur. Ce traitement est effectuée une fois par semaine pendant trois mois. On constate après cette période que les cheveux n'ont pas été altérés malgré l'exposition régulière au soleil.

### EXEMPLE 3

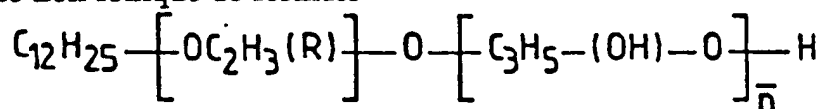
On utilise la même crème que dans l'exemple 1 pour les soins de cheveux exposés au soleil de façon intensive, mais l'application s'effectue avec rinçage ultérieur à l'eau. Pour chaque application après shampoing, on utilise 20 g de crème par chevelure et après avoir bien réparti la crème sur les cheveux mouillés, on laisse poser pendant 15 minutes. On rince ensuite à l'eau tiède.

On effectue ce traitement 1 fois par semaine pendant trois mois et l'on obtient le même effet bénéfique que dans l'exemple 2.

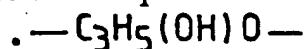
### EXEMPLE 4

On réalise un bain de bouche ayant la formulation suivante :

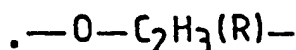
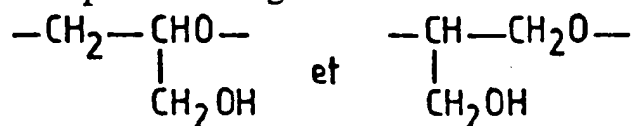
- Lipide non ionique de formule



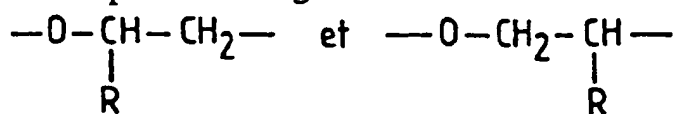
formule dans laquelle :



est constitué par un mélange de radicaux :



est constitué par un mélange de radicaux :



$\bar{n}$  est une valeur statistique moyenne égale à 2,7 déterminée par RMN'H à 500 MHz,

. R est un mélange de radicaux  $C_{14}H_{29}$

et  $C_{16}H_{33}$  ..... 1,8 g

- Stéaryl glutamate monosodique (vendu sous  
le nom commercial "ACYLGLUTAMATE HS 11"  
5 par la société "AJINOMOTO") ..... 0,2 g
- Oligomères procyanidoliques de fleur d'aubépine  
(vendus sous le nom commercial de "OPC  
PRECIPITES AUBEPINE" par la société "ADF  
CHIMIE") ..... 0,1 g
- 10 - Conservateurs ..... 0,15 g
- Eau ..... qsp ..... 100 g

Ce bain de bouche est fabriqué selon un processus  
opératoire analogue à celui de l'exemple 1. On fond les lipides à  
95°C ; on dissout les oligomères dans 1 g d'eau. On mélange cette  
15 solution aqueuse aux lipides fondus pour former une phase lamellaire.  
On ajoute ensuite le reste de l'eau pour former la phase de dispersion et  
on agite énergiquement ; on ajoute enfin les conservateurs. Les  
vésicules obtenues ont des tailles de l'ordre de  $200 \pm 50$  nanomètres.

Ce bain de bouche est utilisé après brossage des dents à  
20 raison de 10 ml par application deux fois par jour pendant un mois sur  
un sujet ayant des gencives sensibles aux parodontites. Après le  
traitement, on constate que les gencives paraissent plus saines, aucune  
parodontite ne s'étant déclenchée pendant la durée du traitement.

#### EXEMPLE 5

25 On réalise un bain de bouche ayant la formulation  
suivante :

- Lécithine de soja hydrogénée (vendue sous  
le nom commercial "LECINOL S 10"  
par la société "NIKKO") ..... 1,2 g
- 30 - Phytostérol oxyéthyléné (vendu sous le  
nom commercial "GENEROL 122 E5" par  
la société "HENKEL") ..... 0,8 g
- Oligomères procyanidoliques de fleur d'aubépine  
(vendus sous le nom commercial "OPC  
35 PRECIPITES AUBEPINE" par la société "ADF  
CHIMIE") ..... 0,1 g



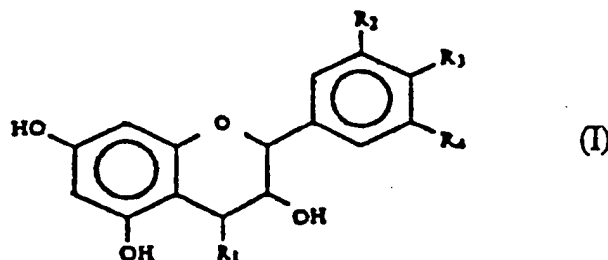
- Conservateurs ..... 0,1 g
- Eau ..... qsp ..... 100 g

Pour obtenir ce bain de bouche, on mélange les lipides au bain marie à 85°C. On dissout les oligomères dans 4 g d'eau. On porte  
5 cette solution à 85°C et on l'ajoute par petites fractions dans les lipides fondus, sous agitation à la spatule. On maintient le mélange à 85°C au bain marie pendant 1 heure pour former une phase lamellaire. On ajoute ensuite le reste de l'eau à 20°C sous forte agitation puis on  
10 ajoute les conservateurs. Les vésicules obtenues ont des tailles de l'ordre de  $350 \pm 50$  nanomètres.

L'application de ce bain de bouche s'effectue comme dans l'exemple 4 et donne les mêmes résultats bénéfiques.

### REVENDICATIONS

1 - Composition cosmétique ou pharmaceutique pour protéger les muqueuses, la peau ou les cheveux d'un sujet humain contre les radicaux libres impliqués dans des phénomènes d'oxydation, ladite composition renfermant au moins un oligomère proanthocyanidinique formé d'au moins un dimère, trimère ou tétramère ayant un motif élémentaire correspondant à la formule



formule dans laquelle R<sub>1</sub> est l'hydrogène ou un groupe hydroxyle et R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène, un groupe hydroxyle ou un groupe méthoxy, ladite composition étant caractérisée par le fait qu'elle est formée d'une dispersion aqueuse de vésicules constitués par une membrane de phase lipidique, qui encapsule une phase aqueuse et comprend au moins un lipide amphiphile ionique et/ou au moins un lipide amphiphile non-ionique, la phase aqueuse encapsulée contenant au moins partiellement le(s) oligomère(s) proanthocyanidinique(s).

2 - Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le(s) oligomère(s), dont le motif élémentaire répond à la formule (I), correspond(ent) au cas où R<sub>1</sub> et R<sub>4</sub> représentent l'hydrogène alors que R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> représentent un groupe hydroxyle.

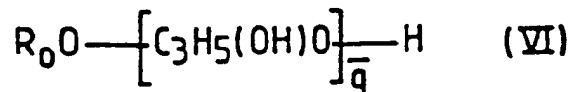
3 - Composition selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisée par le fait que les oligomères, dont le motif élémentaire a la formule (I), sont extraits d'au moins un végétal choisi dans le groupe formé par les feuilles de vigne rouge, les pépins de raisin, un mélange de feuilles de vigne rouge et de pépins de raisin, l'écorce de pin, un mélange d'écorce de pin et de pépins de raisin, les bractées de tilleul, les feuilles de noisetier, l'écorce de quinquina, les fleurs d'aubépine et la racine de rubharbe.

4 - Composition selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que la phase lipidique constitutive de la

membrane des vésicules comprend au moins un lipide choisi dans le groupe formé par :

A) les lipides non-ioniques ci-après définis :

(1) les dérivés du glycérol, linéaires ou ramifiés, de formule



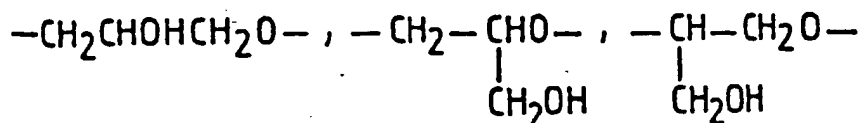
5

formule (VI) dans laquelle :

.  $-C_3H_5(OH)O-$

est représenté par les structures suivantes prises en mélange ou séparément :

10



.  $\bar{q}$  est une valeur statistique moyenne comprise entre 1 et 6 ou bien  $\bar{q} = 1$  ou 2 et alors  $-C_3H_5(OH)O-$  est représenté par la structure  $-CH_2CHOH-CH_2O-$  ;

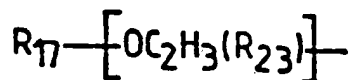
.  $R_0$  représente :

(a) une chaîne aliphatique, linéaire ou ramifiée saturée ou  
15 insaturée, contenant de 12 à 30 atomes de carbone ; ou des radicaux hydrocarbonés des alcools de lanoline ; ou les restes d'alpha-diols à longue chaîne ;

(b) un reste  $R_{21}CO$ , où  $R_{21}$  est un radical aliphatique, linéaire ou ramifié, en  $C_{11}-C_{29}$  ;

20

(c) un reste



où :

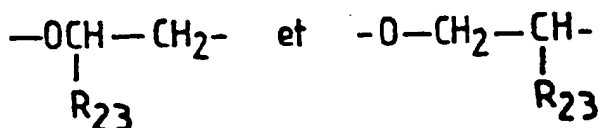
.  $R_{17}$  peut prendre la signification (a) ou (b) donnée pour

$R_0$  ;

25

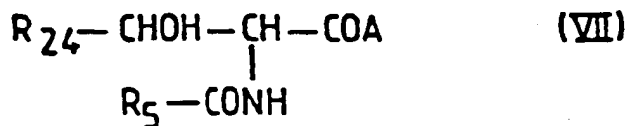
.  $-OC_2H_3(R_{23})-$

est représenté par les structures suivantes, prises en mélange ou séparément :



où R<sub>23</sub> prend la signification (a) donnée pour R<sub>0</sub> ;

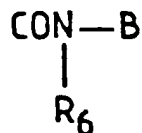
- (2) les éthers de polyglycérol, linéaires ou ramifiés, comportant deux chaînes grasses ;
- 5 (3) les diols à chaîne grasse ;
- (4) les alcools gras oxyéthylénés ou non, les stérols et les phytostérols oxyéthylénés ou non ;
- (5) les éthers et esters de polyols, oxyéthylénés ou non, l'enchaînement des oxydes d'éthylène pouvant être linéaire ou cyclique ;
- 10 (6) les glycolipides d'origine naturelle ou synthétique, les éthers et esters de mono ou polysaccharides ;
- (7) les hydroxyamides représentés par la formule :



formule (VII) dans laquelle :

- 15 - R<sub>24</sub> désigne un radical alkyle ou alcényle en C<sub>7</sub>-C<sub>21</sub> ;
- R<sub>5</sub> désigne un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé, en C<sub>7</sub>-C<sub>31</sub> ;
- COA désigne un groupement choisi parmi les deux groupements suivants :

. un reste



20

où :

. B est un radical alcoyle dérivé d'amines primaires ou secondaires, mono- ou polyhydroxylées ; et

. R<sub>6</sub> désigne un atome d'hydrogène ou un radical méthyle, éthyle ou hydroxyéthyle ; et

25

. un reste -COOZ, où Z représente le reste d'un polyol en C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>.

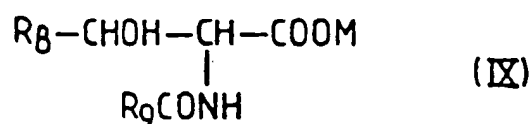
- (8) les céramides naturels ou de synthèse ;

(9) les dihydroxyalkylamines, les amines grasses oxyéthylénées ;

B) les lipides amphiphiles ioniques ci-après définis :

(1) les lipides amphiphiles anioniques suivants :

- les phospholipides naturels ou modifiés par voie chimique ou enzymatique, les phospholipides de synthèse ;
- les composés anioniques représentés par la formule :



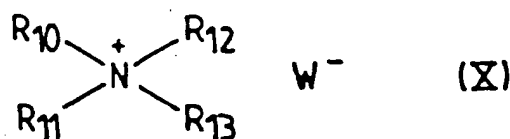
formule (IX) dans laquelle :

- R<sub>8</sub> représente un radical alkyle ou alcényle en C<sub>7</sub>-C<sub>21</sub>
- R<sub>9</sub> représente un radical hydrocarboné, saturé ou insaturé en C<sub>7</sub>-C<sub>31</sub>, et
- M représente H, Na, K, NH<sub>4</sub> ou un ion ammonium substitué dérivé d'une amine ;

- les esters phosphoriques d'alcools gras sous forme d'acides ou de sels alcalins ; l'acide heptylnonylbenzène sulfonique ; le sulfate de cholestérol acide et ses sels alcalins et le phosphate de cholestérol acide et ses sels alcalins ; les lysolécithines ; les alkylsulfates ; les gangliosides ;

(2) les lipides amphiphiles cationiques suivants :

- les composés cationiques dérivés ammonium quaternaire répondant à la formule :



- formule (X) dans laquelle R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub>, identiques ou différents, représentent des radicaux alkyle en C<sub>12</sub> - C<sub>20</sub> ; R<sub>12</sub> et R<sub>13</sub>, identiques ou différents, représentent des radicaux alkyle en C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> ; et W représente un anion.

- les amines à longue chaîne et leurs dérivés ammonium quaternaire, les esters d'aminoalcools à longue chaîne et leurs sels et dérivés ammonium quaternaire ;
- des lipides polymérisables.

5            5 - Composition selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que la phase lipidique constituant la membrane des vésicules contient des additifs non lipidiques.

10           6 - Composition selon l'une des revendications 4 ou 5, caractérisée par le fait que la phase lipidique constituant la membrane des vésicules contient de 1 à 95 % en poids de lipide(s) amphiphile(s).

            7 - Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée par le fait que la phase aqueuse de dispersion est constituée par de l'eau ou un mélange d'eau et d'au moins un solvant miscible à l'eau.

15           8 - Composition selon l'une des revendications 1 à 7, caractérisée par le fait que le(s) oligomère(s) proanthocyanidinique(s) représente(nt) de 0,01 à 2 % en poids par rapport au poids total de la composition.

20           9 - Composition selon l'une des revendications 1 à 8, caractérisée par le fait que la phase lipidique constituant la membrane des vésicules représente de 0,01 % à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition.

25           10 - Composition selon l'une des revendications 1 à 9, caractérisée par le fait que les vésicules ont des dimensions comprises entre 20 et 3 000 nm.

            11 - Composition selon l'une des revendications 1 à 10, caractérisée par le fait que la phase aqueuse de dispersion contient une dispersion de gouttelettes d'un liquide non-miscible à l'eau.

30           12 - Composition selon la revendication 11, caractérisée par le fait que les gouttelettes de liquide non-miscible à l'eau ont une taille comprise entre 100 et 10 000 nm.

            13 - Composition selon l'une des revendications 11 ou 12, caractérisée par le fait que le liquide non-miscible à l'eau est constitué par au moins un produit choisi dans le groupe formé par :

- une huile animale ou végétale formée par des esters d'acide gras et de polyols, les triglycérides liquides, les huiles de tournesol, de maïs, de soja, de courge, de pépins de raisin, de jojoba, de sésame, de noisette, de poisson, le tricaprocaprylate de glycérol, une huile végétale ou animale de formule  $R_{19}COOR_{20}$ , formule dans laquelle  $R_{19}$  représente le reste d'un acide gras supérieur comportant de 7 à 19 atomes de carbone et  $R_{20}$  représente une chaîne hydrocarbonée ramifiée contenant de 3 à 20 atomes de carbone, l'huile de Purcellin ;
- des huiles essentielles naturelles ou synthétiques, les huiles d'eucalyptus, de lavandin, de lavande, de vétiver, de litsea cubeba, de citron, de santal, de romarin, de camomille, de sarriette, de noix de muscade, de cannelle, d'hysope, de carvi, d'orange, de géraniole et de cade ;
- des hydrocarbures, l'hexadécane et l'huile de paraffine ;
- des carbures halogénés, des fluorocarbures, des fluoroamines, des hydrocarbures fluorés, des fluoroesters et des fluoroéthers ;
- des silicones, les polysiloxanes, les polydiméthylsiloxanes et les fluorosilicones ;
- des esters d'acide minéral et d'un alcool ;
- des éthers et des polyéthers.

14 - Composition selon l'une des revendications 1 à 13, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un adjuvant choisi dans le groupe formé par les corps gras, les solvants organiques, les silicones, les épaississants, les adoucissants, les filtres solaires UV-A, UV-B ou à bande large, les agents autobronzants, les agents antimousse, les agents hydratants, les parfums, les conservateurs, les bactéricides, les agents antipelliculaires, les agents antichutes, les agents antioxydants, les agents antiséborrhéiques, les agents cicatrisants, les agents antimicrobiens, les tensioactifs, les charges, les séquestrants, les polymères anioniques, cationiques, non-ioniques, amphotères, les propulseurs, les agents alcalinisants ou acidifiants, les colorants, les agents nacrants et les pigments d'oxyde métallique.

15 - Composition selon l'une des revendications 1 à 14, utilisable pour la protection de l'épiderme humain, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous la forme d'une crème, d'un lait, d'une pommade, d'un gel, d'un bâtonnet solide ou d'une mousse aérosol.

16 - Composition selon l'une des revendications 1 à 14, utilisable pour la protection des cheveux d'un sujet humain, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous la forme d'un shampoing, d'une lotion, d'un gel, d'une composition à rincer à  
5 appliquer avant ou après schampooing, avant ou après coloration ou décoloration, avant, pendant ou après permanente ou défrisage, d'une lotion ou d'un gel coiffant ou traitant, d'une lotion ou d'un gel pour la mise en plis, d'une laque pour cheveux, d'une composition de permanente ou de défrisage, de coloration ou de décoloration des  
10 cheveux.

17 - Composition selon l'une des revendications 1 à 14, utilisable comme produit de maquillage des cils, des sourcils ou de la peau, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de crème de traitement de l'épiderme, fond de teint, bâton de rouge à lèvres, fard  
15 à paupières, fard à joues, ligneur ou mascara.

18 - Composition selon l'une des revendications 1 à 14, utilisable dans une application bucco-dentaire, caractérisée par le fait qu'elle se présente sous forme de bain de bouche ou de dentifrice.

19 - Composition selon la revendication 18, caractérisée  
20 par le fait qu'elle comprend au moins un adjuvant usuel pour les compositions à usage buccal choisi dans le groupe formé par des agents tensioactifs, des agents épaississants, des agents humectants, des agents de polissage, des agents actifs, des agents édulcorants, des agents antiplaque et des agents antitartre.

20 - Procédé de protection in vivo des muqueuses, de la  
25 peau ou des cheveux d'un sujet humain contre les radicaux libres impliqués dans des phénomènes d'oxydation, dans lesquels on applique sur le substrat à protéger au moins un oligomère proanthocyanidinique formé d'au moins un dimère, trimère ou tétramère ayant un motif  
30 élémentaire correspondant à la formule (I), caractérisé par le fait que le(s)dit(s) oligomère(s) est(sont) dissous dans une phase aqueuse encapsulée dans des vésicules délimitées par une membrane de phase lipidique constituée d'au moins un lipide amphiphile ionique et/ou d'au moins un lipide amphiphile non-ionique.



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/FR 92/00475

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.<sup>5</sup> A 61 K 7/48; A 61 K 7/42; A 61 K 7/16; A 61 K 7/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.<sup>5</sup> A 61 K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, A, 0 275 224 (INDENA SPA) 20 July 1988 see page 3, line 22 - line 33; claims 1-9; examples 1,6	1-20
Y	WO, A, 9 006 104 (LVMH RECHERCHE) 14 June 1990 see claims 1-13	1-20
Y	PLANTES MEDICINALES ET PHYTOTHERAPIE volume 23, No 4; October 1989, pages 267 - 274 M.T. MEUNIER ET AL."Activité antiradicalaire d'oligomères procyanidoliques" page 267, abstract; page 270, paragraph 3; page 273, paragraphs 3,4	1-4

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

23 February 1993 (23.02.93)

Date of mailing of the international search report

10 March 1993 (10.03.93)

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

**ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.**

FR 9200475  
SA 60123

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report.  
The members are as contained in the European Patent Office EDP file on  
The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information. 23/02/93

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0275224	20-07-88	JP-A- 1013031 US-A- 4963527	17-01-89 16-10-90
WO-A-9006104	14-06-90	FR-A- 2639828	08-06-90

EPO FORM P0079

For more details about this annex : see Official Journal of the European Patent Office, No. 12/82

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demande Internationale No

PCT/FR 92/00475

<b>I. CLASSEMENT DE L'INVENTION</b> (si plusieurs symboles de classification sont applicables, les indiquer tous) <sup>7</sup>		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB <div style="display: flex; justify-content: space-between; font-family: monospace;"> <span>CIB 5 A61K7/48;</span> <span>A61K7/42;</span> <span>A61K7/16;</span> <span>A61K7/06</span> </div>		
<b>II. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE</b>		
Documentation minimale consultée <sup>8</sup>		
Système de classification	Symboles de classification	
CIB 5	A61K	
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où de tels documents font partie des domaines sur lesquels la recherche a porté <sup>9</sup>		
<b>III. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS</b> <sup>10</sup>		
Catégorie <sup>o</sup>	Identification des documents cités, avec indication, si nécessaire, <sup>12</sup> des passages pertinents <sup>13</sup>	No. des revendications visées <sup>14</sup>
Y	EP,A,0 275 224 (INDENA SPA) 20 Juillet 1988 voir page 3, ligne 22 - ligne 33; revendications 1-9; exemples 1,6 ---	1-20
Y	WO,A,9 006 104 (LVMH RECHERCHE) 14 Juin 1990 voir revendications 1-13 ---	1-20
Y	PLANTES MEDICINALES ET PHYTOTHERAPIE vol. 23, no. 4, Octobre 1989, pages 267 - 274 M.T. MEUNIER ET AL. 'Activité antiradicalaire d'oligomères procyanidoliques' page 267, résumé; page 270, par. 3; page 273, par. 3,4. -----	1-4
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p><sup>o</sup> Catégories spéciales de documents cités:<sup>11</sup></p> <p>"A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent</p> <p>"E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date</p> <p>"L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)</p> <p>"O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens</p> <p>"P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>"T" document ultérieur publié postérieurement à la date de dépôt international ou à la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention</p> <p>"X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive</p> <p>"Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier.</p> <p>"A" document qui fait partie de la même famille de brevets</p> </div> </div>		
<b>IV. CERTIFICATION</b>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">23 FEVRIER 1993</div>	Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">10. 03. 93</div>	
Administration chargée de la recherche internationale  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">OFFICE EUROPEEN DES BREVETS</div>	Signature du fonctionnaire autorisé  <div style="text-align: center; font-weight: bold;">WILLEKENS</div>	

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE  
RELATIF A LA DEMANDE INTERNATIONALE NO.**

FR 9200475  
SA 60123

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche internationale visé ci-dessus.  
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du  
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

23/02/93

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0275224	20-07-88	JP-A- 1013031	17-01-89
		US-A- 4963527	16-10-90
WO-A-9006104	14-06-90	FR-A- 2639828	08-06-90

EPO FORM P0472

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82